ÜBER

MISCHGESCHWÜLSTE DER BRUSTDRÜSE.

INAUGURAL-DISSERTATION

VERFASST UND DER

HOHEN MEDICINISCHEN FAKULTÄT

DER

KGL. BAYER. JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

VORGELEGT VON

ERNST ROSENBERG

APPROB. ARZT

AUS **DORTMUND.**

ACAD. LIBR. ...

WÜRZBURG.

V. N. SEUBERT'S BUCHDRUCKEREI.

1903.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Referent: Herr Geheimrat Prof. Dr. Rindfleisch.

Meinen Eltern gewidmet!

Über Mischgeschwülste der Brustdrüse.

Kein Organ des menschlichen Körpers wird in so ausserordentlich mannigfaltiger Weise von den verschiedenartigsten Geschwulstbildungen, maligner sowohl wie benigner Art, heimgesucht wie die Brustdrüse. Sie ist eine wahre Fundgrube für die pathologisch-histologische Forschung und hat darum von jeher das grösste Interesse für sich in Anspruch genommen. Der Chirurg, dem die Mamma-Neoplasmen infolge ihrer enormen Häufigkeit so oft zu denken geben, hat im Verein mit dem Pathologen ihren histologischen Aufbau zu klären gesucht.

Dem feineren Bau der gesunden Brustdrüse entsprechend, kommen Tumoren bindegewebiger und epithelialer Natur vor, doch finden sich rein bindegewebige Neubildungen höchst selten, fast stets sind sie mit epithelialen vergesellschaftet. Auf diese Weise erklärt es sich, dass sich alle möglichen Kombinationen finden vom einfachen Fibrom bis zum Fibrosarkom mit Cysten-, Knochen-, Knorpelbildung und epithelialen Wucherungen, also bis zu den kompliziertesten sog. Mischgeschwülsten. Diese Mischtumoren sind von grosser Seltenheit, sind aber zu dem Interessantesten, was die Pathologie bietet, zu rechnen. Alle sicher beobachteten Fälle wurden veröffentlicht, die wichtigsten unter ihnen führt diese Arbeit

an, um im Anschluss daran über einen neuen zu berichten.

Zum Verständnis der Entwicklung solcher Neoplasmen sei aus der Entwicklungsgeschichte der Brustdrüse vorausgeschickt, dass sie ein ektodermales Produkt ist. Das Ektoderm wuchert zapfenartig in die Tiefe hinein, die Epithelcylinder verhornen axial. Durch Ausstossen dieser Hornmassen entstehen die Drüsenschläuche. Brustdrüse und Epidermis gehen also aus ein und derselben Anlage, dem Ektoderm, hervor.

Den ersten einschlägigen Fall veröffentlichte im Jahre 1836 A. Cooper. Der Tumor bestand aus derbem Gewebe und „serösen Säcken“ mit polypösen Wucherungen, die die Grösse von Gerstenkörnern hatten. „Wenn sie geöffnet wurden, zeigte sich, dass sie aus zahlreichen Schichten zusammengesetzt waren, wie die Linse im Auge oder wie die Häute einer Zwiebel, welche leicht von einander abgeschält werden können. Als sie aus der Brust herausgenommen wurden, hatten sie das Aussehen und auch die geschichtete Anordnung der Perlen.“

Virchow berichtete 1855 über Brustdrüsengeschwülste, namentlich Cystosarkome, in denen er solche Perlen fand, während Model der erste war, der eine genauere wissenschaftliche Untersuchung anstellte, deren Resultate er 1858 in seiner Inaugural-Dissertation niederlegte. Auch er fand cystenartige Gebilde, die mit perlförmigen Körperchen vollständig angefüllt waren, ausserdem konstatierte er eine epidermoidale Auskleidung aller dieser Cysten.

Bauchet und Gaillet erhielten ähnliche Resultate, ebenso Neumann und Klob im Jahre 1864. Bruch (Paris) fand 1885 einen derartigen Tumor in der Mamma eines Mannes. 1884 hatte G. B. Schmidt einen „Fall von Cystosarkom mit Epithelperlenbildung“ veröffent-

licht. Mikroskopisch zeigten die Cystenwände an der Peripherie teils einschichtiges, teils mehrschichtiges Cylinderepithel, auf das grosse Plattenepithelien folgten, darauf Zellschichten, deren Elemente eine Körnung angenommen, zum grossen Teil ihren Kern verloren und sich zu dicht stehenden Lamellen zusammengelegt hatten.

Aehnliches fand 1894 Kürsteiner an einem von ihm untersuchten Fall und in demselben Jahre berichtete Härtel von einer Geschwulst, die er „Atherom der Mamma“ nannte und die mit einem „Cystosarkoma phyllodes“ vergesellschaftet war. Vor 2 Jahren veröffentlichte Hiebaum eine Arbeit, deren Inhalt sich eng anschliesst an Arbeiten von Grohé und Wilms, von denen weiter unten die Rede ist.

Auf dem Durchschnitt der amputierten Mamma fand sich in dem gelblich-grau verfärbten, ziemlich derben und mit vielen Fortsätzen in den benachbarten Panniculus versehenen Drüsengewebe eine grosse Zahl von hirsekorn- bis erbsengrossen Spalten und Cysten, welche zum grössten Teil mit einer feinkörnigen, dunkelgelben, schmierig anzufühlenden Masse ausgefüllt war. Die Hohlräume selbst erwiesen sich bei der makroskopischen Besichtigung als vollkommen glattwandig, zum Teil aber stellten sie Spalten und Höhlen mit vielfachen Ausbuchtungen dar. — Die mikroskopische Untersuchung zeigte, dass die Wandungen in ihrem Bau vielfach verschieden waren. In den meisten Fällen schienen sie ausgekleidet mit einem ein- bis zweischichtigen Epithel, das abgeplattet war, während dagegen bei einer ganzen Reihe von Cysten die epitheliale Auskleidung vollständig oder doch zum grössten Teil verloren gegangen war, bei anderen aber wieder aus einem sechs- bis zehnschichtigen Plattenepithel bestand. Die bindegewebigen Cystensepten waren stellenweise stark verdickt, oft aber auch völlig atrophisch geworden. Des Weiteren ergab sich, dass die Cystenbildung aus einer

Dilatation sowohl der Milchgänge als auch der Acini und der eigentlichen Ductus galactoferi hervorgegangen war. Von eben beginnender, kaum noch wahrnehmbarer Erweiterung sah man alle Uebergänge bis zur Bildung bohnengrosser Hohlräume. Schliesslich fanden sich an einzelnen entzündlich infiltrierten Partien und in deren Nähe eine Anzahl von Riesenzellen.

Grohé bekam zwei Fälle zur Untersuchung, in dem ersten kam er zu folgendem Resultat:

„Wir haben es in der Hauptsache mit einem cystosarkomatösen Tumor zu thun, dessen Cysten teilweise die übliche Auskleidung mit cylindrischen Zellen besitzen. An anderen Stellen tritt ohne scharfe Grenze eine allmähliche Umwandlung dieser Zellformen in typische Plattenepithelien ein. Dieselbe kann aber auch in scharf abgesetzter, unvermittelter Form auftreten. Einzelne Cysten erweisen sich schon völlig von Plattenepithelien ausgekleidet. Diese sind meist an ihren oberen Schichten stark verhornt und als Produkt dieses Prozesses sieht man die Cysten völlig vollgepfropft mit verhornten Massen, welche makroskopisch perlartige Bilder veranlassen".

Aus der mikroskopischen Untersuchung des zweiten Falles resumiert Grohé ungefähr dasselbe. Nur standen hier nicht so ausgesprochene schöne Bilder der verschiedensten Epithelarten nebeneinander, weil wahrscheinlich die Stadien bei dieser Geschwulst viel fortgeschrittener waren.

Die jüngste Arbeit über Mischgeschwülste der Brustdrüse stammt von Wilms. Wilms stellte bei einem Fall, der an der Leipziger chirurgischen Klinik zur Operation kam, genauere Untersuchungen an.

Es handelte sich um einen faustgrossen Tumor innerhalb einer atrophischen Mamma, der nach allen

Seiten scharf begrenzt war und aus mehreren klein-apfelgrossen Knoten bestand. Makroskopisch zeigten sich auf dem Durchschnitt in dem kompakten Geschwulstgewebe Hornmassen und vereinzelte Cysten.

Mikroskopisch überwog der adenomatöse Charakter der Geschwulst, der ganz an die Entwicklung der Mamma erinnerte. Die Drüsenkanäle waren oft zu Cysten erweitert. Das Zwischengewebe zeigte Charaktere vom Rundzellen- und Spindelzellensarkom bis zum fertigen Bindegewebe, also Uebergänge von den mehr embryonalen Charakter tragenden Formen bis zum fertigen Bindegewebe. „Zwischen diesen verschiedenen Zellwucherungen tauchen nun, meist etwas gruppiert, Cysten und Kanäle auf, die Plattenepithel als Auskleidung tragen.“ Dieses Plattenepithel trug alle Charaktere der Hautepidermis, unter anderem auch eine Hornschicht, die Horngewebe bildete und oft die Kanäle mit einem Horncylinder ausfüllte. Die Wände der Cysten konnten aus freiem Cylinderepithel bestehen, oft aber ging das eine in das andere über. „Von den Plattenepithelcysten gehen öfters Kanäle ab, die ein cylindrisches oder kubisches Epithel tragen. Das Epithel des sich einsenkenden Schlauches hat von der Stelle an, wo der Kanal sich abzweigt, eine andere Epithelart, die eines Drüsenschlauches aufzuweisen“

Auf Grund des mikroskopischen Befundes führt Wilms Entstehung und Wachstum dieser Mischgeschwülste der Mamma auf ektodermale Keime der Brustregion zurück, die unverbraucht aus der Embryonalzeit liegen geblieben sind, die also, da sie der Brustregion der Ektoderms (aus dem bekanntlich Brustdrüse wie Hautepidermis hervorgehen!) entstammen, die Fähigkeit haben, sowohl Brustdrüse als Epidermis zu bilden. Aus der scharfen Begrenzung der Geschwulst vom eigentlichen Mammagewebe schliesst Wilms, dass das

Bindegewebe des Tumors ebenfalls nicht durch Wucherung aus der fertigen Brustdrüse entstanden ist. Auch zeigten die verschiedenen Gewebsarten im Zwischengewebe und das Vorkommen von embryonalen undifferenzierten und fertigen differenzierten Zellen, „dass die verschiedenen Gewebsformationen aus einem undifferenzierten Keim sich entwickeln, und wie die Epithelien aus dem Ektoderm, so stammt das Zwischengewebe von einem Mesenchymkeim ab, der mit dem Ektoderm zusammen als unverbrauchter restierender Zellkomplex liegen geblieben ist.“

(„Das Mesenchym bildet sich zum Teil aus dem Ektoderm wie aus den anderen Keimblättern. Wenn also Ektoderm und Mesenchymprodukte in den Tumoren vorkommen, so konnte der ursprüngliche Keim dem ursprünglichen Ektoderm allein entsprechen oder er konnte schon gesondert Ektoderm- und Mesenchymkeime enthalten.“)

Damit bin ich schon zur Frage der Entstehung und Bildung der Mamma-Mischgeschwülste gekommen. Im Folgenden will ich die Anschauungen älterer Arbeiten über diesen Gegenstand kurz anführen, um daran das Resumé aus den Wilm'schen Darlegungen anzuschliessen.

Alle Autoren, Wilms allein ausgenommen, vertreten die Ansicht, es entstände die Mischgeschwulst aus den Drüsenepithelien der Mamma. Eine Klippe bildet dabei die Frage nach der Herkunft des Plattenepithels.

Häckelt hält die Umwandlung des Cylinderepithels in Plattenepithel nicht für etwas Aussergewöhnliches. Das Epithel erinnerte sich seiner Abstammung und nähme damit den histologischen Charakter seines Mutterbodens, nämlich der Epidermis, wieder an.

Mit Recht macht Wilms dagegen geltend, warum denn nicht bei den unzähligen anderen Geschwülsten

der Mamma sich ebenderselbe Prozess abspielte, wenn eine solche Modulationsfähigkeit des Mammagewebes bestände.

Nach G. B. Schmidt sind die Plattenepithelbildungen von den bei der Bildung der Mamma in die Tiefe wachsenden, knospenförmigen Wucherungen der äusseren Haut abgesprengt worden und diese versprengten Massen produzieren die mit Plattenepithelien ausgekleideten Cysten.

Grohé nimmt seine Zuflucht zur Metaplasie, wie sie sich analog an anderen Organen wie Trachea, Corpus uteri, Gallenblase und Harnapparat fände, die sich ganz allmählich hier vollzöge, was die Thatsache erklärte, dass sich oft Cylinder- und Plattenepithel in einem und demselben Drüsengang fände. Die Geschwulstbildung gäbe den Anstoss zum Eintritt der Metaplasie. Grohé selbst giebt zu, es sei auffallend, „dass bei der relativen Häufigkeit derselben (nämlich dieser Geschwulstbildung) wir metaplastische Prozesse so eminent selten finden.“ — Wilms resultirt aus seinen Untersuchungen, diese Tumoren könnten nur dadurch entstanden sein, „dass ein einer sehr frühen Entwicklungsperiode des Embryo entstammender Keim des Ektoderm und Mesenchym der Brustregion verspätet zur Entwicklung gelangt. Dieser Keim ist nicht zum normalen Aufbau der Mamma verwendet worden, sondern er ist unverbraucht liegen geblieben, während der weiteren Entwicklung in der Mamma hat er ruhig gelagert, bis er durch irgend ein Moment, Trauma, Entzündung, Wachstum oder Schrumpfung der Mamma, Laktation, zur Wucherung angeregt worden ist.“

„Infolge der dem Keim innewohnenden Fähigkeit, die Haut der Brustdrüsenregion und die Brustdrüse zu liefern, sowie das interstitielle Gewebe, also

die verschiedenen Arten des Bindegewebes zu produzieren, bildet der Keim alle genannten Gewebsformationen: Epidermis, Drüsenkanäle, Ausführungsgänge und Drüsenacini, undifferenzierte und fertige Produkte des Mesenchyms in Form des sogenannten Spindel- und Rundzellensarkoms, Endothelioms, Myxomgewebes und fertigen Bindegewebes verschiedener Art aus sich, ohne Hilfe der Gewebe der fertigen Mamma, deren Gefässsystem ihm nur Nahrung bietet. Wuchert ein derartiger Keim unbegrenzt und differenziert sich zum Teil in die erwähnten Gewebe, so ist das Zustandekommen von Cysten und Kanälen mit Plattenepithel, von solchen mit reinem Cylinderepithel und von Hohlräumen und Gängen, in denen beide Epithelarten neben einander vorkommen, leicht zu erklären. Es handelt sich also nicht um eine metaplastische Umwandlung von Cylinderepithel in Plattenepithel, wie bis dato angenommen wurde."

Ausführlicher noch, als mit dieser Art Tumoren, die er als „Cystofibrosarkome mit epidermoidaler Metaplasie" bezeichnet, beschäftigt sich Wilms mit den Cystosarkomen oder Adenomyxomen, Geschwülsten, die unter den verschiedensten Namen zirkulieren, da sie bisher weniger nach ihrer Morphologie als nach ihrem klinischen Aussehen benannt worden sind. Charakteristisch für diese Tumoren ist, dass sie scharf abgekapselt sind, niemals in die Mamma hineinwuchern, höchstens sie durch Druck zur Atrophie bringen.

Wilms untersuchte einen solchen Fall und fand einen scharf abgekapselten, meist kompakten Tumor mit kleinen Cysten. Eine weiche myxomatöse Zwischensubstanz bewirkte Pseudofluktuation. Mikroskopisch handelte es sich „um die Wucherung eines Kanalsystems mit drüsigem Bau. Zwischen den meist mit kleinem Lumen versehenen, selten erweiterten Drüsenkanälen

wuchert ein lockeres myxomatöses Gewebe, das an manchen Stellen etwas derber, bindegewebsähnlicher aussieht."

Das mikroskopische Bild war das gleiche wie in einem Teil der Mischgeschwulst: „Wucherung von Drüsenkanälen mit Bildung von Acini und dazwischen junges embryonales Bindegewebe von myxomatösem Charakter."

Der Befund beweist ein selbstständiges Wachstum der Geschwulst. „Dieses abgekapselte, selbstständige Produkt kann nicht aus der fertigen Mamma gebildet sein, sondern nur aus einem Keim, der auf eine angeborene Anomalie bei der Entwicklung zurückzuführen ist." Ein verspäteter Versuch einer Bildung von Brustdrüsengewebe müsse hier vorliegen und Wilms erklärt infolgedessen das Bild genau so, wie bei dem eben angeführten Fall von Mischtumor, da es mikroskopisch identisch mit jenem des ersten Tumors sei, nur die Plattenepithelien fehlten.

Es muss also bei der Entwicklung der Brustdrüse ein Keim, der die Qualität besass, Mamma zu bilden, unverbraucht liegen geblieben sein und nach längerer Ruhe erst verspätet in Wachstum geraten sein. Er stammt im Gegensatz zum ersten Fall aus einer späteren Periode der Entwicklung mit der Qualität, noch Mammagewebe zu produzieren. Zu dieser Art von Geschwülsten gehören also fast alle sogenannten Cystosarkome, Adenomyxome, ausserdem Cystadenome, Adenocystome, Cystosarcoma phyllodes.

Wenden wir uns jetzt zu den seltensten Mischgeschwülsten der Mamma, zu denen, die Knochen- und Knorpelgewebe enthalten, so ist auf die ältesten Veröffentlichungen derartiger Fälle nicht allzugrosses

Gewicht zu legen, weil infolge der mangelhaften Hilfsmittel der Untersuchung man bei ihrer Diagnose einzig und allein darauf angewiesen war, wie sich diese Gebilde dem Auge, dem palpierenden Finger oder der Schneide des Seziermessers gegenüber verhielten.

Nach Arnold sind die ersten sicheren Osteochondrome von Astley Cooper (1836) und Warren (1848) beschrieben. Während seiner Würzburger Thätigkeit berichtet Virchow von einem Chondroosteosarkom in der Mamma eines Hundes und macht darauf aufmerksam, dass derartige Geschwülste bei Hunden keine grosse Seltenheit sind, was auch spätere Autoren bestätigen.

Knorpelhaltige Tumoren fanden Cruveilhier (1856) und Heurteaux. Wagner veröffentlichte eine Arbeit über ein Carcinom verbunden mit einem Enchondrom, in dem sich hyaliner Knorpel und Netzknorpel mit allen Übergängen zum gewöhnlichen Bindegewebe fand.

Stilling konstatierte 1881 in einem von ihm untersuchten Fall dasselbe, fand aber ausserdem auch osteoide Substanz. 1888 berichtete Leser von einem Osteoid-Chondrom, das vollständig von der Umgebung, besonders aber von den Rippen abgekapselt war. Auf Grund genauer Studien sagte Coën 1891 von einem Chondroosteocarcinom dasselbe.

Happel untersuchte 1895 einen Mammatumor, der sich als cystisches Enchondrom erwies. Mikroskopisch fanden sich zahlreiche Inseln hyalinen Knorpels, getrennt durch Zell- und gefässreiche Septen und an verschiedenen Stellen Cylinderepithel tragende Drüsenschläuche, vielfach innerhalb des Knorpels schleimige Degeneration, welche zu Cystenbildung führte.

In einem weichen, gänzlich knorpelfreien Knoten fand sich reines Sarkomgewebe (meist Spindelzellen). Happel weiss nur von einem einzigen Fall in der

Litteratur, der zuverlässig hierher gehört, ebenso nennt Leser seinen oben angeführten Fall den ersten sicher beim Menschen beobachteten.

Einen von Arnold 1897 veröffentlichten Fall will ich hier ausführlicher behandeln, da er meines Wissens der zuletzt veröffentlichte ist.

Die Geschwulst hatte Gänseeigrösse und liess beim Betasten derbe Knollen erkennen. Eine graurote Schicht umgab ihn nach Art einer Kapsel. Makroskopisch erkannte man auf dem Durchschnitt einen pilz- und polypenartigen Aufbau. Einzelne Stellen waren hyperämisch, rauh, setzten dem Messer Widerstand entgegen und liessen beim deutlichen Zusehen gelblich-weisse Pünktchen und Strichelchen erkennen, die mikroskopisch nichts anderes waren als Bälkchen von osteoider Substanz.

Bei der mikroskopischen Untersuchung eines jeden Geschwulstknotens fanden sich drei Schichten:

I. „Eine Zone mit osteoiden Knochenbalken, zellreichem, intertrabekulärem Geschwulstgewebe mit Riesenzellen.“

„In den osteoiden Balken finden sich hie und da Einlagerungen von Kalksalzen. Sie sind besonders in der Umgebung der Knochenkörperchen dicht gelagert und finden sich meist nur in den zentralen Abschnitten der Bälkchen.

„Die osteoiden Balken können in dieser Zone auch vollkommen fehlen. Es erhebt sich dann die zweite Schicht aus einem ausserordentlich zellreichen, gut vascularisierten Gewebe, das sich aus Spindelzellen zusammensetzt .... Auch Riesenzellen kommen hier vor, im Allgemeinen aber sieht die Geschwulst hier aus wie ein einfaches Spindelzellensarkom.“

„Stellenweise gewinnen die Gefässe ein beträchtliches Lumen und umgeben sich mit einem dichten Mantel von Spindelzellen, die nur spärliche Zwischensubstanz gebildet haben.“ „Hier fehlen Riesenzellen fast vollkommen, dagegen finden sich da und dort osteoide Bälkchen.“

II. „Eine Zone mit kompakten, aus Spindelzellen bestehenden Zellsträngen, welche von der Basis der Geschwulst nach der Oberfläche verlaufen; zwischen denselben befindet sich ein lockeres, zellärmeres, fibrillenreicheres Gewebe mit Riesenzellen.“

In einem Knoten fanden sich da, wo sich die auseinanderweichenden Zellstränge aus der Geschwulstbasis erhoben, Inseln von knorpeligem Gewebe von der Grösse eines Stecknadelkopfes. Bei schwacher Vergrösserung erschien die Grundsubstanz hyalin und in ihr grosse Zellen mit grossen Kernen. Bei stärkerer Vergrösserung löste sich diese scheinbar homogene Substanz in die feinsten Fäserchen auf, die ein dichtes Netzwerk bildeten, in dem eingekapselte Knorpelzellen lagen. Fehlte die Kapsel, dann waren die Zellen polygonal, sternförmig oder geschwänzt. In den hyalinen Kapseln waren die Zellen meistens einzeln angeordnet, die grösseren unter ihnen enthielten Vacuolen, „vielleicht die manifesten Symptome einer hydropischen Degeneration.“

„Der Übergang von diesen Knorpelinseln war nirgends unvermittelt. Man sieht, wie die streifige Interzellularsubstanz des Bindegewebes sich nach und nach verdichtet, wie die Fäserchen feiner und zahlreicher werden und wie dadurch die einzelnen Zellen auseinandergedrängt werden. Man sieht, wie diese selbst ihre spindelige Gestalt aufgeben, wie sie ihre langen Ausläufer verlieren, wie sie in gestreckte und unregelmässig geformte Gebilde übergehen. Man erkennt, wie ihr Protoplasma nach und nach die gute Färbbarkeit verliert,

wie sich eine Kapsel hyaliner Substanz um dasselbe herumlegt, so dass gegen das Zentrum einer solchen Insel rundliche und ovoide Elemente vorwiegen. Dieselbe Umwandlung macht auch der Kern durch. Er vertauscht seine schlanke, längsovale Gestalt gegen eine plumpere, mehr ovoide."

III. „Eine oberflächliche nekrotische, beziehungsweise nekrobiotische Schicht," die sich sehr wenig änderte, nur bald schmaler, bald breiter war.

Zur Umgebung verhielt sich der Tumor folgendermassen:

„Eine scharfe Grenze zwischen Tumorknoten und Bindegewebe war meist nicht zu ziehen, an einzelnen Stellen sah man eine Verdrängung des letzteren.

An der Basis des Tumors fanden sich einzelne wohlentwickelte Drüsenacini, daneben hie und da ein Ductus lactiferus. „Jedenfalls ist aber ein grosser Teil der funktionierenden Drüsensubstanz im Tumor aufgegangen."

Von dem Stratum reticulare der Haut hob die Geschwulst sich oft scharf ab, oft aber drangen ihre Zellen hinein, besonders gern den Gefässen entlang. Das Stratum papillare war überall von Geschwulstelementen frei.

Am raschesten war die Geschwulst in der Umgebung der Blutgefässe gewachsen. Die Zellen waren hier in lebhafter Proliferation.

Einen bemerkenswerten Befund bildeten die Riesenzellen, von rundlicher, ovaler oder polygonaler Gestalt. „Sie finden sich vorwiegend zwischen den Knochenbälkchen, im myxomatösen Gewebe der zweiten Zone, im infiltrierten Fettgewebe."

Arnold stellte die Diagnose auf ein Osteo-Chondrosarcom der Mamma. Das aus Spindelzellen bestehende sarkomatöse Gewebe bildet die Grundlage. In diesem Gewebe liegen die Knochenbälkchen. In einem Geschwulstknoten fanden sich ausserdem typische Knorpelinseln.

Trotz des wechselnden Bildes ist Arnold der Meinung, dass wir es nur mit einer Art von Geschwulstzellen zu thun haben. „Die Zellen der sarkomatösen Abschnitte zeigen so allmähliche und deutliche Übergänge an die des Knochens einerseits und des Knorpels andrerseits, dass eine Trennung in verschiedene Arten unmöglich ist.“

Über die Entstehung eines derartigen Tumors sind in der Litteratur zwei Möglichkeiten diskutiert worden:

Die einen Autoren behaupten, dass die Bindegegewebszellen der Mamma sarkomatös wuchern und später durch Metaplasie in Knorpel- und Knochenzellen übergehen, während die anderen die Anschauung vertreten, dass der Tumor aus einer embryonalen Anlage, aus einer fötalen Aberration von Mesenchymkeimen hervorgeht, die sich bald mehr bald weniger differenzieren.

Coën vor allem vertritt die erste Ansicht, die zweite neben anderen neueren Autoren auch Arnold. Er stellt der ersten Möglichkeit die berechtigte Frage entgegen, „weshalb denn nur die Sarkome ganz bestimmter Körperstellen die Metaplasie darböten,“ und führt als schwerstes Geschütz zur Begründung seiner Theorie die Art und Weise des Wachstums der Geschwulst ins Feld, dass nämlich die peripherische Vergrösserung nicht durch Beteiligung des angrenzenden Gewebes zu stande kommt, sondern lediglich durch Hineinwachsen der Sarkomzellen in die Umgebung. Als Gebilde, die nicht an diese Stelle gehören, wachsen sie

aus sich heraus, ohne dass die normalen Bindegewebszellen ihnen widerstehen können und durch eigene Proliferation zur Vergrösserung der Neubildung beitragen.

Im speziellen Falle kommen nach seiner Ansicht in allererster Linie die Rippen als dasjenige Organ in Betracht, von dem aus eine Absprengung in embryonaler Zeit hätte stattfinden können. Allein da es sich im Tumor um typischen Bindegewebsknorpel handele, weise uns die Histologie auf einen anderen Knochen hin, auf die Clavicula (sogenannter Belegknochen nach Gegenbaur).

Den angeführten Beobachtungen füge ich im Folgenden einen neuen Fall von Mischtumor der Mamma hinzu. Es handelt sich in unserem Falle um eine Geschwulst, die in der Klinik des Herrn Prof. Rosenberger aus der Mamma einer 52jährigen Frau exstirpiert war. Sie soll angeblich seit 10 Jahren bestanden haben. Bei der makroskopischen Betrachtung fällt die enorme Grösse auf, die mehr als zwei Mannsfäuste beträgt. Der Tumor setzt sich gegen die Umgebung scharf ab, ist aus einzelnen kugeligen Knoten zusammengesetzt und hat im Bereich der Brustwarze die äussere Haut perforiert. Auf Durchschnitten ergiebt sich ein sehr wechselnder Bau. Zunächst fällt ein grosser, aus einem sehr weichen, gefässreichen, sarkomartigen Gewebe bestehender, Knoten ins Auge, der grösstenteils hämorrhagisch zerfallen ist, sein Zentrum ist eine grosse, buchtige Zerfallshöhle. Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass dieser Knoten die Hauptperforation bewirkt hat. Neben ihm liegt ein ebenso grosser Geschwulstknoten, der einen fasciculären Bau zeigt. Er besteht aus einem Geflecht von weisslichen Faserzügen, welches aber an einzelnen Stellen festere, opake, rundliche, walzenförmige und langgestreckte Herde einschliesst, die den Eindruck von Knorpel-

gewebe machen. Ferner schliesst diese Partie auch schleimig kolloide Herde ein. Auf weiteren Schnitten durch die Mitte dieses Knotens tritt das knorpelige Element noch mehr in den Vordergrund: Ein fast kindsfaustgrosser Kern besteht beinahe durchweg aus Knorpelgewebe und ist von einer Zone fasciculären, fibrösen Gewebes peripher umgeben. Andere Durchschnitte durch die Geschwulst zeigen ganz die gleichen Verhältnisse. Überall trifft man einerseits auf den weichen, sarkomartigen, gefässreichen, andrerseits auf den derben, fibrösen und knorpelartigen Knoten. Die Lymphdrüsen der Axilla sind geschwellt, hart und zeigen stellenweise gelblich-weisse Einlagerungen.

Den verschiedensten Stellen des Tumors wurden Stücke entnommen, die in Müller-Formol und Alkohol fixiert und gehärtet wurden. Die in Paraffin eingebetteten Präparate wurden geschnitten und die Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

Die mikroskopische Untersuchung ergiebt ein äusserst mannigfaltiges Bild. Schnitte aus dem derberen Knoten zeigen teils derbfaseriges, kernarmes, straffes Bindegewebe, teils Fascikel und ungeordnete Anhäufungen eines an Spindelzellen sehr reichen, dagegen an faseriger Zwischensubstanz sehr armen Sarkomgewebes (Fibrosarkom). Das Wachstum des letzteren in dem Fettgewebe der Mamma ist ein deutlich infiltrierendes. Auch die derben fibrösen Massen sind von Spindelzellenzügen, die oft in eigenartig netzförmiger Verteilung sich darbieten, durchzogen. An vielen Stellen hat es den Anschein, als ob das spindelzellige Sarkomgewebe unter Auftreten reichlicher faseriger Zwischensubstanz allmählich in das derbe Bindegewebe verwandelt würde. Die netzartige Verteilung der Spindelzellenzüge lässt aber die Vermutung aufkommen, dass sich die spindel-

zellige Wucherung von den Lymphgefässen aus entwickelt. Jedenfals ist auch das derbfaserige Gewebe an vielen Stellen von einem sehr reichlichen Netz von Lymphgefässen durchzogen. An anderen Stellen erscheint das Bindegewebe sehr zellreich und man findet alle Übergänge von der zellarmen in die zellreiche Modifikation hier vertreten. Es darf also als sehr wahrscheinlich gelten, dass sich das sarkomartige Spindelzellengewebe in der Geschwulst allmählich zu faserigem Bindegewebe differenziert. Hier und da fällt auch Schleimgewebe auf, das durch sternförmig verästelte Zellen charakterisiert wird. Auch hierbei trifft man wieder Übergänge von Schleimgewebe in gewöhnliches Bindegewebe.

Andrerseits treten an einzelnen Stellen des schleimigen Gewebes grosse blasige Zellen auf, deren Kerne an die Wand gedrückt sind und die das Aussehen von Fettzellen haben. In dem bindegewebigen Anteil zeigen sich an einzelnen Stellen auch Inseln von Knorpelgewebe, d. h. Anhäufungen dichtgedrängter, scharf konturierter, grosser, durchsichtiger Zellen, zwischen welchen alsbald immer grössere Mengen einer chondroiden, mit Hämatoxylin dunkelblau gefärbten Substanz abgelagert sind. Die Knorpelherde sind in breite Schichten eines jugendlichen, aus rundlichen Zellen bestehenden Gewebes eingebettet und scheinen sich aus diesem Keimgewebe allmählich heraus zu differenzieren.

An anderen Stellen der derben Knoten herrscht das fibro-sarkomatöse Gewebe völlig vor. Hier ist auf weite Strecken nichts anderes zu sehen, als quer-, längs- und schräggeschnittene Spindelzellenfascikel.

Schnitte, die den rein knorpeligen Partieen entnommen sind, zeigen dichtgedrängt Läppchen eines sehr verschieden gebauten Knorpelgewebes, in denen

auch der Gehalt an chondroider Substanz ein äusserst wechselnder ist. Das Knorpelgewebe selbst hat verschiedenen Charakter, teils besteht es aus Faser-, teils aus Hyalinknorpel. Die Entstehung des ersteren lässt sich ohne Mühe und ungezwungen aus dem derbfaserigen Bindegewebe herleiten, indem die fibrilläre Grundsubstanz homogenisiert und die spindeligen Bindegewebszellen sich in kleine längliche, rundliche und eckige Knorpelzellen umwandeln. Die Entstehung des hyalinen Knorpels kann an den Präparaten nicht mit wünschenswerter Deutlichkeit erkannt werden, teils ist er sehr zellreich und dann arm an knorpeliger Grundsubstanz, teils finden sich alle Übergänge zum geraden Gegenteil: Also ist jugendlicher und mehr oder weniger ausgereifter Knorpel dicht neben einander vorhanden. Nach den weiter oben angeführten Beobachtungen darf man wohl schliessen, dass sich der Hyalinknorpel aus einem Keimgewebe mit rundlichen Zellen unter Auftreten von knorpeliger Zwischensubstanz entwickelt.

Der neben dem knorpelhaltigen derben Knoten gelegene weiche Knoten bestand vorwiegend aus einem überaus gefässreichen sarkomartigen Gewebe, das vielfach in nekrotischem Zerfall begriffen war. Der Bau des Sarkomgewebes war an einzelnen Stellen verschieden; hier beherrschten Rundzellen, dort Spindelzellen vorwiegend das Bild oder es waren beide Zellformen gemischt. Nicht selten trat auch ein zellenreiches Schleimgewebe mit sternförmig verästelten Zellen auf. Die einzelnen genannten Gewebe zeigten dabei fliessende gegenseitige Übergänge. Zwischen den Spindelzellen, welche da und dort in schönen Fascikeln angeordnet waren, traf man stellenweise auf spärliche fibrilläre Zwischensubstanz, so dass also in solchen Bezirken die Reifung des indifferenten sarkomartigen Gewebes ziemlich weit gediehen war.

Die mit dem Tumor eingesandten Lymphdrüsen waren sämmtlich im Sinne eines Carcinoma medullare partim adenomatosum entartet. Da sich in der Primärgeschwulst aber keinerlei epitheliale Einlagerungen fanden, dürfte wohl eine Verwechslung insofern vorliegen, als dem zu untersuchenden Tumor die unrichtigen Lymphdrüsen beigelegt waren.

Den Ergebnissen unserer Untersuchung zufolge bestand der hier behandelte Tumor aus zwei faustgrossen Knoten, von denen der eine aus weitgehend differenzierten, der andere aus grösstenteils unreifen Formen der Bindesubstanz zusammengesetzt war. In dem einen Knoten fand sich nämlich fibrilläres Biudegewebe, Schleimgewebe und ein spindelzelliges, sarkomartiges Parenchym, das an vielen Stellen bei dem Übergang aus fibrillärem Bindegewebe angetroffen wurde. Ausserdem aber traf man auf reichliche Massen von Knorpel, und es konnte wahrscheinlich gemacht werden, dass sich der Knorpel aus einem vorwiegend mit rundlichen Zellen versehenen, indifferenten Keimgewebe entwickelte. Umfangreiche Partieen der Geschwulst waren ganz aus Knorpelgewebe gebildet. Mit diesem Befunde kontrastierte ausserordentlich der Bau des dicht neben dem Chondromknoten gelegenen weichen, gefässreichen und vielfach hämorrhagisch zerfallenen Knotens. Dieser bestand aus einem übermässig mit Gefässen versehenen Rund- und Spindelzellensarkom, stellenweise auch aus einem zellreichen Schleimgewebe.

Eine weitere Ausreifung erlebte dieses indifferente Bildungsmaterial nur in beschränktem Maasse. Dieser zweite Knoten war es auch, welcher in seinem Wachstum sich anders verhielt als der an erster Stelle genannte. Während dieser durch vorwiegend expansives Wachstum ausgezeichnet war, hatte jener das subkutane

Fettgewebe und die Haut infiltriert und hatte letztere perforiert.

Es wäre hier am Platze, Betrachtungen darüber anzustellen, welche Ursache wohl dem verschiedenen Verhalten des Geschwulstparenchyms in den einzelnen Abteilungen der Geschwulst zu Grunde liegt, welche Umstände wohl bestimmend gewesen sind dafür, dass das Geschwulstparenchym hier weitgehende Diffenzierung erlebte, dort in völlig verwildertem Zustande wucherte. Von einer „Entartung“ im gewöhnlichen Sinne kann hier nicht die Rede sein; denn der Knorpelknoten und sarkomatöse Knoten waren, obwohl räumlich ganz benachbart, dennoch deutlich gegen einander abgesetzt. Das ergaben die makroskopischen Serienschnitte durch die ganze Geschwulst. Also konnte es sich in diesem Falle nur darum handeln, dass die jüngeren Eruptionen des geschwulstmäsigen Wachstums eine höhere Differenzierung aus irgend welchem Grunde nicht mehr erlebten und in unreifer Form und zu gleicher Zeit infiltrierend und destruierend weiter wucherten. Freilich bleiben die letzten Ursachen dieser Aenderung des Charakters der Neubildung verborgen. Man könnte annehmen, dass vielleicht eine Sprengung durch die immerhin deutliche Kapsel des Chondroms erfolgt sei, so dass das Geschwulstgewebe in dem weichen Fettgewebe der Mamma Gelegenheit zu üppigerer Entwicklung gefunden hätte, dass nach Befreiung des Geschwulstgewebes aus der das Wachstum hemmenden Haft der Kapsel die bis dahin obwaltenden, einer Entfaltung ungünstigen Druckverhältnisse sich verändert hätten, so dass also die rapidere und energischere Proliferation auf eine Herabsetzung der Wachstumswiderstände zu beziehen wäre.

Jedoch sind auch das nichts anderes als Hypothesen und auch in diesem Falle bleibt, wie in ähnlichen bisher

beobachteten die Frage ungelöst, weshalb der Tumor eine zeitlang in relativ typischer Struktur und in klinisch relativ benignem Sinne wächst, dort aber allmählich oder plötzlich seine morphologischen und biologischen Charaktere ändert und in ein Stadium atypischen und malignen Wachstums übergeht. Jedenfalls war es in unserem Falle interessant darzuthun, dass sich die atypischen Teile der Geschwulst ziemlich scharf von den typischen sondern liessen, so dass sich jedenfalls keinerlei Anhaltspunkte für die Meinung ergaben, es hätten sich reifere Gewebe der typisch gebauten Teile in die atypische Form verwandelt. In diesem gewöhnlichen Sinn lag also eine Entartung der typischen Geschwulst nicht vor.

Wollten wir eine unsere Geschwulst möglichst charakterisierende Bezeichnung wählen, so müssten wir sie als ein Fibromyxochondrosarkom bezeichnen, könnten aber auch, weil die gereifteren und ungereifteren Gewebe mehr selbstständig neben einander vorkommen, von einem kombinierten Chondrom und Sarkom sprechen.

Was die Entstehung der Mischgeschwülste der Mamma, welche in die Kategorie der beschriebenen gehören, anlangt, so lassen sich auch darüber nur Vermutungen anstellen. Mit grösster Wahrscheinlichkeit darf man bei diesen Tumoren an ein Hervorgehen aus versprengten, beziehungsweise unverbraucht liegen gebliebenen embryonalen Keimen denken. Dafür spricht nicht nur der embryonale Charakter der in den Geschwülsten vorkommenden Gewebe, weiterhin das Vorkommen von Gewebssubstanzen, die in der normalen Mamma sich überhaupt nicht finden (Schleimgewebe, Knorpelgewebe etc.), sondern auch das Auftreten der Geschwülste in Form von deutlich umschriebenen, meist sogar abgekapselten, expansiv wachsenden Knoten. Ein Hervorgehen aus dem Gewebe der fertigen

Mamma durch Metaplasie und geschwulstmässige Degeneration ist bei diesen Geschwülsten unwahrscheinlich. Es fehlt an den entsprechenden Übergangsbildern, und auch in unserem Falle fanden wir zwischen den Geschwulstknoten das komprimierte, atrophierende, aber durchaus nicht in progressiver Weise veränderte Mammagewebe vor.

Betreffs der Anwesenheit von Knorpel in derartigen Mammageschwülsten ist es am Nächstliegendsten, an versprengte Keime vom Rippenperiost her zu denken. Es ist aber gerade nach den Ergebnissen unserer Geschwulst wichtig, darauf hinzuweisen, dass sich Anhaltspunkte für die von Wilms inaugurierte Auffassung ergaben, in dem Sinne nämlich, dass die verschiedenen Gewebsformationen durch Differenzierung auseinander sich entwickeln und auf eine gemeinsame gewebige Grundform zurückgeführt werden können. Es erscheint uns mit Wilms plausibel, derartige Mischgeschwülste aus einem gemeinsamen mesenchymalen Grundgewebe abzuleiten. Aber auch bei dieser Auffassung könnte doch wegen der Fähigkeit des Geschwulstparenchyms, bei weiterer Differenzierung Knorpel zu bilden, eine Beziehung des angenommenen Mesenchymkeims zum Rippenperiost hergeleitet werden.

Zum Schluss erfülle ich eine angenehme Pflicht, indem ich Herrn Geheimrat Prof. Dr. Rindfleisch für die Überweisung der Arbeit und für die Übernahme des Referates und Herrn Privatdozent Dr. Borst für seine Unterstützung mit Rat und That meinen Dank ausspreche.

Litteratur.

Virchow's Archiv, Bd. 148 (Folge XIV. Bd. VIII.) „Über einen knorpel- und knochenhaltigen Tumor der Brustdrüse." Von Arnold.

Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, Bd. XXV. „Über Cystofibrosarkom mit epidermoidaler Metaplasie." Von Dr. B. Grohé.

„Die Mischgeschwülste." Heft III. Von Dr. M. Wilms.

Langenbecks Archiv. Bd. XLVII, Heft 3 u. 4.

Lebenslauf.

Ich, Ernst Rosenberg, preussischer Staatsangehörigkeit, bin am 2. Dezember 1878 zu Dortmund als Sohn des Bäckermeisters Adolf Rosenberg geboren. Ich besuchte Volksschule und Gymnasium meiner Heimatsstadt und erwarb im Januar 1898 das Reifezeugnis. Im April bezog ich die Universität Freiburg i. B. und wandte mich nach 2 Semestern nach Kiel, um hier nach wiederum 2 Semestern meine ärztliche Vorprüfung abzulegen. Darauf genügte ich im Sommer 1900 meiner Militärpflicht in Würzburg. Vom Oktober 1900 bis zum August 1901 lag ich den klinischen Studien in Berlin ob, um sie die folgenden 2 Semester in Würzburg fortzusetzen. In Würzburg unterzog ich mich auch der ärztlichen Staatsprüfung und wurde am 15. Januar 1903 als Arzt approbiert.

Vorstehende Dissertation habe ich unter Leitung des Herrn Privatdozenten Dr. Borst verfasst.